

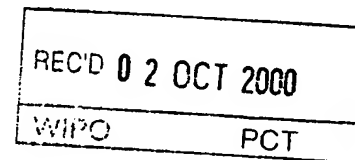


EP00/5321/10/009491

MINISTERO DELL'INDUSTRIA, DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO

DIREZIONE GENERALE DELLA PRODUZIONE INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

4



Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per INV. IND.

N. MI99 A 001316

PRIORITY DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

*Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito, inoltre
Istanza per Richiesta inserimento degli Inventori depositata
all'Upica di Milano n. MIV001234 del 07/06/2000 (pagg. 2) inol
tre Dichiarazione di Consenso (pag. 1).*

Roma, li 10 LUG. 2000

IL DIRETTORE DELLA DIVISIONE

Dr.ssa Ivana Pugliese

Ivana Pugliese

A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione CIP-NINETY TWO - 92 - S.A.
Residenza Panama (Repubblica di Panama) (PA) codice _____
2) Denominazione _____
Residenza _____ codice _____

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome Bianchetti Giuseppe ed altri cod. fiscale _____
denominazione studio di appartenenza Bianchetti • Bracco • Minoja s.r.l.
via Rossini n. 8 città Milano cap 20122 (prov) MI

C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

via _____ n. _____ città _____ cap _____ (prov) _____

D. TITOLO

classe proposta (sez/cl/sci) A61K gruppo/sottogruppo 31/00

"Composizioni farmaceutiche orali a rilascio modificato di mesalazina"

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO:

SI ☐ NO ☒

SE ISTANZA: DATA _____/_____/____ N° PROTOCOLLO _____

E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

cognome nome

1) Villa Roberto 3) Ajani Mauro
2) Pedrani Massimo 4) _____

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione

tipo di priorità

numero di domanda

data di deposito

allegato
S/R

1) _____/_____/_____
2) _____/_____/_____

SCIoglimento RISERVE

Data _____ N° Protocollo _____

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICRORGANISMI, denominazione

H. ANNOTAZIONI SPECIALI

DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.

Doc. 1) 12 PROV n. pag. 14 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)
Doc. 2) 0 PROV n. tav. _____ disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)
Doc. 3) 1 RIS lettera d'incarico, procura a rappresentanza, procura generale
Doc. 4) 0 RIS designazione inventore
Doc. 5) 0 RIS documenti di priorità con traduzione in italiano
Doc. 6) 0 RIS autorizzazione o atto di cessione
Doc. 7) 0 nominativo completo del richiedente

SCIoglimento RISERVE

Data _____ N° Protocollo _____

8) attestati di versamento, totale lire Trecentosessantacinquemila# obbligatorio

COMPILATO IL 14/06/1999 FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I) Minoja Fabrizio

CONTINUA SI/NO NO

DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO SI

UFFICIO PROVINCIALE IND. COMM. ART. DI MILANO codice 15

VERBALE DI DEPOSITO NUMERO DI DOMANDA MI99A 001316 Reg. A.

L'anno millenovecento NOVANTANOVE, il giorno QUATTORDICI, del mese di GIUGNO

il(i) richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredata di n. 00 fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto sopraindicato.

I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

IL DEPOSITANTE

timbro
dell'Ufficio

L'UFFICIALE ROGANTE

CORTONESI MAURIZIO

NUMERO DOMANDA

M. 199. A. 1316

REG. A

DATA DI DEPOSITO

14.06.1999

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASCIO

A. RICHIEDENTE (I)

Denominazione

Residenza

D. TITOLO

Composizioni farmaceutiche orali a rilascio modificato
di mesalazina"

Classe proposta (sez./cl./scl)

(gruppo/sottogruppo)

L. RIASSUNTO

Si descrivono composizioni farmaceutiche orali a rilascio modificato contenenti come ingrediente attivo acido 5-amminosalicilico, comprendenti :

- a) una matrice lipofila interna costituita da sostanze con punto di fusione inferiore a 90 °C in cui è almeno parzialmente inglobato l'ingrediente attivo;
- b) una matrice idrofila esterna in cui viene dispersa la matrice lipofila;
- c) eventuali altri eccipienti.

M. DISEGNO



823 M Descrizione dell'invenzione industriale avente per titolo:

M/as "COMPOSIZIONI FARMACEUTICHE ORALI A RILASCIO
MODIFICATO DI MESALAZINA"

a nome : CIP-NINETY TWO - 92 - S.A.

MI 99 A 0 0 1 3 1 6

con sede in: Panama (Repubblica di Panama)

14 GIU. 1999

* *

La presente invenzione riguarda composizioni farmaceutiche orali a rilascio modificato contenenti come ingrediente attivo acido 5-amminosalicilico o mesalazina.

SFONDO DELL'INVENZIONE

La mesalazina è impiegata nel trattamento del morbo di Chron e della colite ulcerosa grazie alla sua attività antiinfiammatoria a livello delle mucose intestinali. Formulazioni a rilascio controllato di mesalazina sono state descritte in WO 95/16451, EP 0 453 001, EP 0 377 477.

L'ottenimento di un preparato a cessione protratta, controllata, ritardata, comunque modificata, può essere perseguito con diverse tecniche note:

1. Utilizzo di matrici inerti, in cui il componente principale della struttura matriciale oppone una certa resistenza alla penetrazione del solvente per scarsa affinità con i fluidi acquosi; proprietà, questa, nota come lipofilia.
2. Utilizzo di matrici idrofile, in cui il componente principale della struttura matriciale oppone una resistenza elevata all'avanzamento del fronte del solvente, in quanto la presenza di gruppi fortemente idrofili nelle sue catene, per lo più ramificate ed intrecciate, provoca un notevole aumento di viscosità localizzato all'interno dello strato idratato.
3. Utilizzo di matrici bioerodibili, in grado cioè di poter essere demolite

metabolicamente dagli enzimi di qualche comparto biologico.

Tutte le metodiche sopra elencate, tuttavia, non sono esenti da difetti ed imperfezioni.

Le matrici inerti, ad esempio, danno generalmente luogo ad una caratteristica di rilascio del principio attivo, che non è lineare ma esponenziale.

Le matrici idrofile hanno un comportamento lineare fino ad una certa frazione di principio attivo ceduto e poi deviano significativamente dalla linearità di cessione.

Le matrici bioerodibili, ideali per realizzare il cosiddetto "site-release", pongono comunque il problema di trovare l'enzima o il reattivo idoneo alla demolizione.

Inoltre, rilasciano frequentemente in situ metaboliti non propriamente inerti dal punto di vista tossicologico.

Sono state descritte diverse formulazioni che utilizzano matrici lipofile inerti: in Drug Dev. Ind. Pharm. 13 (6), 1001-1022, (1987) viene descritto un processo che utilizza quantità variabili di silice colloidale come elemento di porizzazione di una matrice lipofila inerte in cui viene incorporato il principio attivo.

Lo stesso concetto di canalizzazione di una matrice inerte viene descritto in US 4,608,248 in cui una piccola quantità di polimero idrofilo è miscelata con le sostanze che formano una matrice inerte, in una compenetrazione non sequenziale di materiali matriciali diversi.

In EP 375,063 viene descritta una tecnica di preparazione di granuli multiparticolati a rilascio controllato di principio attivo che prevede una co-dissoluzione di polimeri o sostanze idonee a formare una matrice inerte con il

principio attivo e la successiva deposizione di tale soluzione su un supporto inerte che funge da core del device. In alternativa, il supporto inerte viene impastato con la soluzione contenente il polimero inerte ed il principio attivo e quindi il solvente organico, utilizzato per la loro dissoluzione, viene evaporato fino ad ottenere un residuo solido. La struttura realizzata è di tipo "reservoir", cioè non macroscopicamente omogenea lungo tutti gli assi di simmetria della forma finale.

La stessa struttura "reservoir" viene descritta anche in Chem. Pharm. Bull. 46 (3), 531-533,, (1998) che perfeziona l'applicazione attraverso una tecnica di annealing (tempera) dello strato polimerico inerte che viene depositato sulla superficie dei pellets.

Sempre di struttura "reservoir" sono i prodotti ottenuti secondo la tecnica descritta in WO 93/00889 in cui viene descritto un processo di ottenimento di pellets in matrice idrofila che prevede:

- la dissoluzione del principio attivo con polimeri idrofili gastroresistenti in solventi organici;
- l'essiccamento di tale sospensione;
- il successivo impasto e formulazione dei pellets in una matrice o idrofila o lipofila senza distinzione di efficacia tra le due tipologie di applicazione.

EP 0 453 001 descrive un multiparticolato con struttura "reservoir" inserito in una matrice idrofila. Il multiparticolato di base utilizza due membrane di rivestimento per ottenere una riduzione della velocità di cessione del principio attivo, una membrana pH-dipendente con finalità di gastroprotezione ed una membrana pH-indipendente a base metacrilica con

finalità di rallentare la penetrazione del fluido acqu

In WO 95/16451 viene descritta una composizione formata solo da una matrice idrofila rivestita da un film gastroresistente per l'ottenimento del controllo della velocità di dissoluzione della mesalazina.

Dovendo realizzare dei preparati a cessione protratta e modificata per un farmaco che abbia un'attività locale nel tratto gastroenterico, diventa importante garantire una liberazione controllata fin dalle prime fasi successive alla somministrazione, cioè quando le matrici inerti presentano la massima velocità di cessione all'interno della fase logaritmica, ossia la maggior deviazione dalla linearità di cessione.

Tale obiettivo è stato raggiunto in accordo con la presente invenzione che consente inoltre la preparazione di composizioni caratterizzate da un elevato contenuto di principio attivo.

DESCRIZIONE DELL'INVENZIONE

L'invenzione fornisce composizioni farmaceutiche orali a rilascio modificato contenenti come ingrediente attivo acido 5-ammino-salicilico, comprendenti:

- a) una matrice lipofila interna costituita da sostanze con punto di fusione inferiore a 90 °C in cui è almeno parzialmente inglobato l'ingrediente attivo;
- b) una matrice idrofila esterna in cui viene dispersa la matrice lipofila;
- c) eventuali altri eccipienti.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

Le composizioni dell'invenzione possono essere ottenute con un metodo costituito dai seguenti stadi:



a) Dapprima si ingloba il principio attivo in un eccipiente o miscela di eccipienti a basso punto di fusione, provvedendo a somministrare calore, in modo da provocare il rammollimento e/o la fusione dell'eccipiente stesso che incorpora il principio attivo per semplice dispersione.

Dopo raffreddamento a temperatura ambiente si forma una matrice inerte, che può essere ridotta di dimensione fino ad ottenere dei granuli matriciali contenenti le particelle di principio attivo.

b) Successivamente i granuli di matrice inerte sono miscelati ad uno o più eccipienti idrofili che, in presenza di acqua, hanno la capacità di rigonfiarsi.

In tal modo, quando la compressa entra in contatto con i fluidi biologici, si viene a formare uno strato rigonfiato dotato di elevata viscosità, che coordina le molecole di solvente e funge da barriera alla penetrazione del fluido acquoso stesso all'interno della nuova struttura. Tale barriera antagonizza l'iniziale "burst effect" prodotto dalla dissoluzione del farmaco inglobato all'interno della matrice inerte, a sua volta posta all'interno di una matrice idrofila.

La matrice lipofila è costituita da sostanze scelte fra acidi grassi insaturi e/o idrogenati, loro sali, esteri o ammidi, mono-, di- o trigliceridi di acidi grassi, cere, ceramidi, derivati colesterici o loro miscele tali che il punto di fusione si mantenga nell'intervallo da 40 a 90°C.

Se desiderato si può inglobare nella matrice lipofila un sale di calcio di acido grasso da disperdere in una matrice idrofila realizzata con l'acido alginico, così da provocare un aumento di viscosità molto pronunciato della

matrice idrofila in seguito alla penetrazione del fronte del solvente fino a contatto con i granuli di matrice lipofila dispersi all'interno.

Il contenuto ponderale del principio attivo nella matrice lipofila è generalmente compreso tra il 5 e il 95%.

La matrice lipofila inerte viene ridotta in granuli mediante un processo di estrusione e/o granulazione, o altro processo noto che preservi la struttura di dispersione omogenea e matriciale della miscela iniziale.

La matrice idrofila è costituita da eccipienti noti come idrogeli, cioè sostanze che passando dallo stato anidro allo stato idratato, mostrano il fenomeno noto come "rilassamento molecolare" caratterizzato da un notevole aumento di ingombro e di peso a seguito della coordinazione di un grande numero di molecole di acqua da parte dei gruppi polari presenti nelle catene polimeriche degli eccipienti stessi.

Esempi di idrogeli impiegabili secondo l'invenzione sono sostanze scelte fra polimeri o copolimeri dell'acido acrilico o metacrilico, polimeri alchilvinilici, idrossialchilcellulose, carbossialchilcellulose, polisaccaridi, destrine, pectine, amidi e derivati, gomme naturali o sintetiche, acido alginico.

I granuli di matrice lipofila contenenti il principio attivo sono miscelati alle sostanze idrofile sopra citate in rapporto ponderale tipicamente compreso tra 100:0,5 e 100:20 (matrice lipofila: matrice idrofila). Una parte della mescolanza può essere eventualmente miscelata alle sostanze idrofile così da ottenere composizioni in cui l'ingrediente attivo è disperso sia nella matrice lipofila sia nella matrice idrofila, dove tali composizioni sono preferibilmente in forma di compresse, capsule e/o minimatrici.

La compressione della miscela di matrice lipofila, sostanza capace di

formare l'idrogel ed eventualmente ingrediente attivo non copiato nella matrice lipofila, produce una struttura macroscopicamente omogenea in tutto il suo volume, ossia una matrice contenente una dispersione dei granuli lipofili in una matrice idrofila.

Le compresse, le capsule e/o le minimatrici ottenibili secondo l'invenzione possono essere eventualmente sottoposte a noti processi di rivestimento con un film gastro-resistente, costituito ad esempio da polimeri di acidi metacrilici (Eudragit®) o da derivati della cellulosa, quale l'acetofalato di cellulosa.

Le composizioni dell'invenzione possono contenere un'alta percentuale di ingrediente attivo rispetto al peso totale della composizione fino al 95%, caratteristica indubbiamente vantaggiosa nel caso della mesalazina che richiede dosi unitarie piuttosto elevate.

In termini di caratteristiche di dissoluzione, le composizioni dell'invenzione forniscono un profilo di liberazione dell'ingrediente attivo più omogeneo rispetto ai sistemi tradizionali. Infatti, l'immediata penetrazione dell'acqua all'interno dello strato più superficiale della matrice idrofila e il conseguente rigonfiamento dovuto alla distensione delle catene polimeriche degli idrogeli, causa la formazione di un fronte idratato ad elevata viscosità che si oppone all'ulteriore penetrazione dell'acqua, rallentando il processo di dissoluzione in modo lineare fino ad un punto ben determinato, posizionabile all'incirca a metà dello spessore fino a quando l'ulteriore penetrazione di acqua provocherebbe lo sfaldamento dello strato idrofilo con conseguente liberazione del contenuto che, essendo tuttavia costituito da granuli lipofili, mette in azione il meccanismo diffusionale tipico di queste strutture e continua

pertanto a rallentare il profilo di dissoluzione del principio attivo.

I seguenti esempi illustrano l'invenzione in maggior dettaglio.

Esempio 1

770 g di acido 5-amminosalicilico vengono trattati in impastatore con 20 g di cera carnauba e 50 g di acido stearico a caldo fino a dispersione omogenea e, quindi, estrusi in piccoli granuli a freddo.

I granuli di matrice inerte vengono caricati in un miscelatore in cui si aggiungono sequenzialmente 30 g di Carbopol 971P® e 65 g di idrossipropilmetilcellulosa.

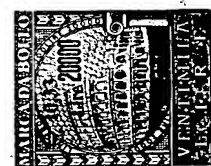
Dopo un primo stadio di miscelazione per disperdere omogeneamente le polveri, vengono aggiunti 60 g di cellulosa microcristallina e 5 g di magnesio stearato. Dopo aver mescolato, si comprime la miscela finale al peso unitario di 649 mg/cpr oppure 510 mg/cpr per avere dosaggi da 500 e 400 mg rispettivamente.

Le compresse ottenute vengono sottoposte a filmatura con acetoftalato di cellulosa o polimetacrilati e plasticizzante per garantire la gastroresistenza ed impedire il rilascio precoce di prodotto nello stomaco.

Il profilo di dissoluzione di queste compresse vede la liberazione di una quantità di principio attivo inferiore al 30% entro la prima ora di permanenza in succo enterico simulato, di una quantità inferiore al 60% alla quarta ora e di una quantità inferiore al 90% all'ottava ora, testimoniando in tal modo il controllo della dissoluzione da parte della struttura bi-matriciale.

Esempio 2

1000 g di acido 5-amminosalicilico vengono trattati in impastatore con 10 g di cera carnauba e 20 g di acido stearico a caldo fino a dispersione



omogenea e, quindi, estru piccoli granuli a freddo o granuli direttamente nel miscelatore ad alta velocità.

I granuli così ottenuti vengono caricati in un mescolatore in cui si aggiungono sequenzialmente 80 g di idrossipropilmetilcellulosa e 12 g di sodioamidoglicolato. Dopo un primo step di miscelazione vengono aggiunti 11 g di silico colloidale e 11 g di magnesio stearato. Dopo omogeneizzazione, si comprime la miscela finale al peso unitario di 1144 mg/cpr.

Le compresse ottenute vengono poi filmate con polimetacrilati o acetofalato di cellulosa e plasticizzanti per garantirne la gastroresistenza.

Il profilo di dissoluzione di queste compresse dopo un lag time di permanenza nello stomaco e parzialmente nell'intestino permette di rilasciare non più del 30% entro la prima ora, non più del 55% entro le due ore, non più del 70% entro le quattro ore, non più del 90% entro le otto ore.

Esempio 3

850 g di acido 5-amminosalicilico vengono trattati in granulatore/impastatore con 9 g di cera d'api e 22 g di acido palmitico a caldo fino a dispersione omogenea; quindi lavorati fino a formare un granulato sfruttando le proprietà di alta velocità di rotazione del sistema granulante dell'apparecchiatura. I granuli così ottenuti vengono quindi caricati in un mescolatore a cui si aggiungono in sequenza 45,5 g di idrossipropilmetilcellulosa, 45,5 g di cellulosa microcristallina, 20 g di sodioamidoglicolato, 22 g di silice colloidale e 22 g di magnesio stearato. Dopo omogeneizzazione, si comprime la miscela finale al peso unitario di 975 mg/cpr.

Le compresse ottenute vengono poi filmate con polimetacrilati o

acetofalato di cellulosa e plasticizzanti per garantirne la gastroresistenza.

Il profilo di dissoluzione di queste compresse dopo un lag time di permanenza nello stomaco e parzialmente nell'intestino permette di rilasciare non più del 30% entro la prima ora, non più del 50% entro le due ore, non più del 70% entro le quattro ore, non più del 90% entro le otto ore.

Esempio 4

1100 g di acido 5-amminosalicilico vengono trattati in granulatore/impastatore con 10 g di cera carnauba e 20 g di acido stearico.

A parte si caricano in omogeneizzatore/granulatore 10 g di poliacrilammide su 39,5 di cellulosa microcristallina e 22 g di silice colloidale fino ad ottenere una miscela solida omogenea. Si addiziona questa miscela nel mescolatore ove è stato granulato il principio attivo e si omogeneizza. Vengono quindi addizionati 49,5 g di idrossipropilmetilcellulosa a 12 g di sodio alginato; dopo un'accurata miscelazione, vengono quindi aggiunti 5 g di calcio carbonato, 34,5 g di cellulosa microcristallina e 11 g di magnesio stearato. Dopo omogeneizzazione, si comprime la miscela finale al peso unitario di 1194 mg/cpr. Le compresse ottenute vengono poi filmate con polimetacrilati o acetofalato di cellulosa e plasticizzanti per garantirne la gastroresistenza.

Il profilo di dissoluzione di queste compresse dopo un lag time di permanenza nello stomaco e parzialmente nell'intestino permette di rilasciare non più del 35% entro la prima ora, non più del 50% entro le due ore, non più del 70% entro le quattro ore, non più del 90% entro le otto ore.

Esempio 5

1200 g di acido 5-Aminosalicilico vengono trattati in impastatore con 10

g di cera carnauba e 20 g di idrostearico a caldo fino a dispersione omogenea e, quindi, estrusi in piccoli granuli a freddo o granulati direttamente nel miscelatore ad alta velocità.

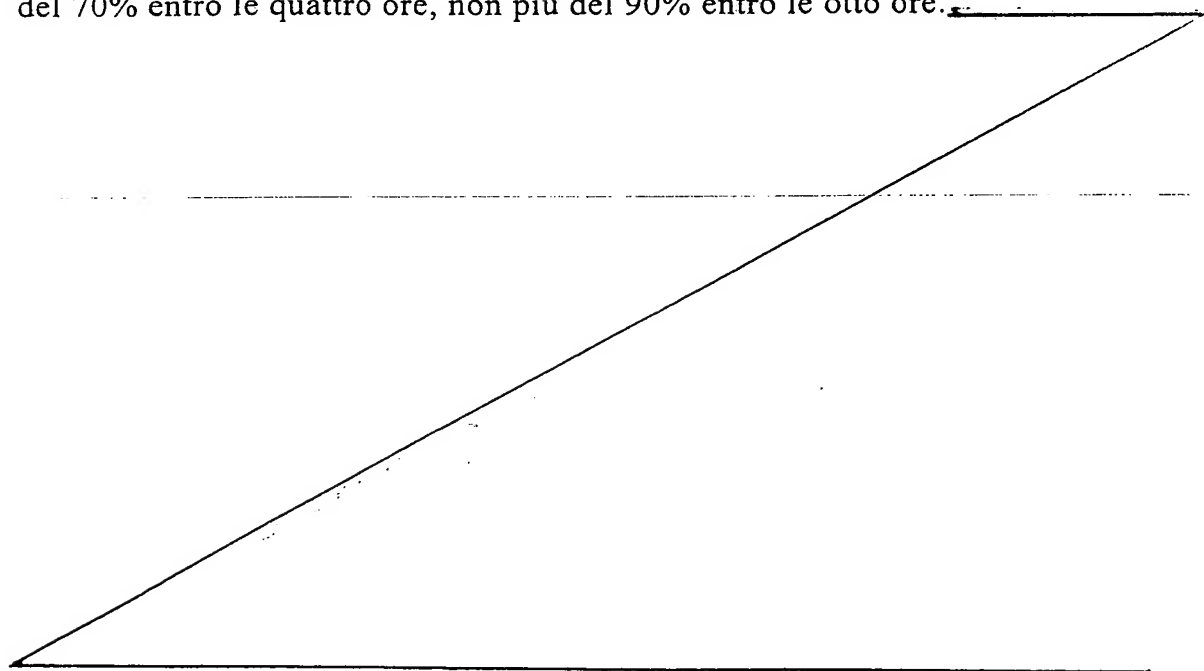
I granuli così ottenuti vengono caricati in un mescolatore in cui si aggiungono sequenzialmente 70 g di idrossipropilmetilcellulosa e 20 g di sodioamidoglicolato.

Dopo un primo step di miscelazione vengono aggiunti 80 g di sodio carbonato e 5 g di magnesio stearato.

Dopo omogeneizzazione, si comprime la miscela finale al peso unitario di 1375 mg/cpr.

Le compresse ottenute vengono poi filmate con polimetacrilati o acetoftalato di cellulosa e plasticizzanti per garantire la gastroresistenza.

Il profilo di dissoluzione di queste compresse dopo un lag time di permanenza nello stomaco e parzialmente nell'intestino permette di rilasciare non più del 30% entro la prima ora, non più del 50% entro le due ore, non più del 70% entro le quattro ore, non più del 90% entro le otto ore.



RIVENDICAZIONI

1. Composizioni farmaceutiche orali a rilascio modificato contenenti come ingrediente attivo acido 5-ammino-salicilico, comprendenti:
 - a) una matrice lipofila interna costituita da sostanze con punto di fusione inferiore a 90 °C in cui è almeno parzialmente inglobato l'ingrediente attivo;
 - b) una matrice idrofila esterna in cui viene dispersa la matrice lipofila;
 - c) eventuali altri eccipienti.
2. Composizioni secondo la rivendicazione 1, in cui la matrice lipofila è costituita da sostanze scelte fra acidi grassi insaturi e/o idrogenati, loro sali, esteri o ammidi, mono-, di- o trigliceridi di acidi grassi, cere, ceramidi, derivati colesterici.
3. Composizioni secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui l'acido 5-amminosalicilico è inglobato nella matrice lipofila fusa mediante impasto, estrusione e/o granulazione.
4. Composizioni secondo una qualunque delle rivendicazioni precedenti, in cui la matrice idrofila è costituita da sostanze capaci di formare idrogeli.
5. Composizioni secondo la rivendicazione 4 in cui la matrice idrofila è costituita da sostanze scelte fra polimeri o copolimeri dell'acido acrilico o metacrilico, polimeri alchilvinilici, idrossialchilcellulose, carbossialchilcellulose, polisaccaridi, destrine, pectine, amidi e derivati, acido alginico, gomme naturali o sintetiche.
6. Composizioni secondo una qualunque delle rivendicazioni precedenti, comprendenti un rivestimento gastro-resistente.
7. Composizioni secondo la rivendicazione 6, in cui il rivestimento gastro-resistente è costituito da polimeri dell'acido metacrilico o da derivati della



cellulosa.

8. Composizioni secondo una qualunque delle rivendicazioni precedenti, in cui l'ingrediente attivo è interamente contenuto nella matrice lipofila in forma di compresse, capsule, minimatrici.

9. Composizioni secondo una qualunque delle rivendicazioni da 1 a 7, in forma di compresse, capsule, minimatrici, in cui l'ingrediente attivo è disperso sia nella matrice idrofila sia nella matrice lipofila.

10. Composizioni secondo una qualunque delle rivendicazioni precedenti, in cui la percentuale dell'ingrediente attivo rispetto al peso totale della composizione è compresa tra l'80 e il 95%.

11. Processo per la preparazione delle composizioni delle rivendicazioni 1-10, che comprende:

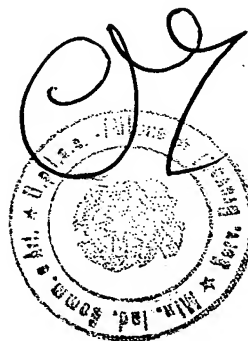
- a) granulazione allo stato fuso di almeno una porzione dell'ingrediente attivo con gli eccipienti lipofili a punto di fusione inferiore a 90°C.
- b) miscelazione dei granuli ottenuti nello stadio a) agli eccipienti idrofili e successiva compressione o compattazione.

Milano, 14 maggio 1999

Il Mandatario
(Minoja Fabrizio)

di Bianchetti • Bracco • Minoja S.r.l.

F. Minoja





MINISTERO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO
Ufficio Provinciale Industria Commercio e Artigianato di Milano
SERVIZIO DEI BREVETTI PER INVENZIONI, MODELLI E MARCHI

COPIA DEL VERBALE DI DEPOSITO DI ISTANZE E DOCUMENTI

L'anno 2000 il giorno sette del mese di giugno

la ditta

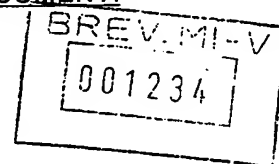
CIP-NINETY TWO - 92 - S.A.

il Signor

con sede

residente

in Panama (Repubblica di Panama)



a mezzo mandatari: BIANCHETTI Giuseppe - BRACCO Mauro - BIANCHETTI Marina - MINOJA Fabrizio -
VERGANI Maria Fiorella - BANFI Paolo ed elettivamente domiciliata agli effetti di legge a Milano, Via Rossini, 8,
presso BIANCHETTI BRACCO MINOJA S.r.l.

INVENZIONE

MODELLO

- a seguito di domanda per

MARCHIO

dep. a Milano il 14.06.1999 con

MARCHIO INTERNAZIONALE

BREVETTO EUROPEO

Protocollo n. MI99A 001316

- ovvero in risposta alla nota ministeriale del

ha depositato presso questo Ufficio i sottoelencati documenti:

1. Richiesta di inserimento degli inventori ai sensi dell'art. 39 l cpv. R.D. 29 giugno 1939 n. 1127.
2. Dichiarazione di consenso firmata dagli inventori e dalla società CIP-NINETY TWO - 92 - S.A.



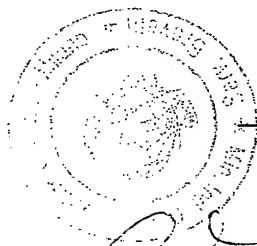
IL DEPOSITANTE

Michela Bifulco

L'UFFICIALE ROGANTE

Giuseppe Razzali

Per copia conforme all'originale
"Si precisa che per tale domanda e allegati l'imposta
di bollo è stata assolta conformemente alla circolare
n° 163/83 dell'U.C.B. e succ. modif. , con riserva di
eventuali integrazioni che saranno dallo stesso
richieste in sede di concessione".



p. il Direttore
(Maria Giulia Di Noia)

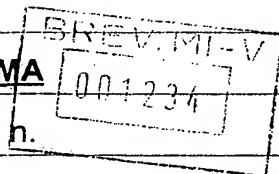
M. G. Caull



5823 M Onorevole Ministero dell'Industria, Commercio e Artigianato

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

ROMA



OGGETTO: Domanda di brevetto per invenzione industriale n.

MI99A 001316 depositata a Milano in data 14 giugno 1999, dal

titolo: "Composizioni farmaceutiche orali a rilascio modificato di mesalazina"



a nome: CIP-NINETY TWO - 92 - S.A. - Panama (Repubblica di Panama)

Con riferimento alla domanda di brevetto in oggetto si precisa che gli inventori della suddetta domanda sono i Signori:

- VILLA ROBERTO
- PEDRANI MASSIMO
- AJANI MAURO
- FOSSATI LORENZO

Si chiede pertanto, ai sensi dell'art. 39, I cpv. R.D. 29 giugno 1939 n. 1127, che i nomi degli inventori di cui sopra vengano inseriti nel registro di codesto onorevole Ufficio ed indicati sul concedendo attestato di brevetto.

Allegati:

- 1) Dichiarazione di consenso firmata dagli inventori e dalla società CIP-NINETY TWO - 92 - S.A.

Con ossequi.

Milano, 7 giugno 2000

Il Mandatario
(Minoja Fabrizio)
di Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.

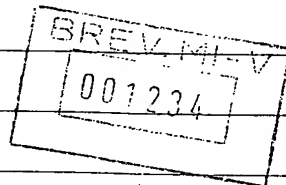


5823 M Onorevole Ministero dell'Industria, Commercio e Artigianato

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

ROMA

OGGETTO: Domanda di brevetto per invenzione industriale n.
MI99A 001316 depositata a Milano in data 14 giugno 1999, dal
titolo: "Composizioni farmaceutiche orali a rilascio modificato di
mesalazina"



a nome: CIP-NINETY TWO - 92 - S.A. - Panama (Repubblica di Panama)

I sottoscritti Signori Villa Roberto, Pedrani Massimo e Ajani Mauro, in qualità
di inventori della domanda di brevetto in oggetto, dichiarano che alla
suddetta invenzione ha preso parte anche il Signor Fossati Lorenzo.

Per accettazione:

Villa Roberto

Pedrani Massimo

Ajani Mauro

Fossati Lorenzo

Roberto Villa
Massimo Pedrani
Ajani Mauro
Fossati Lorenzo

DICHIARAZIONE DI CONSENSO

La società CIP-NINETY TWO - 92 - S.A., titolare della domanda
di brevetto in oggetto, si dichiara d'accordo con la dichiarazione
di cui sopra in merito alla designazione degli inventori.

Panama (Repubblica di Panama), 1 giugno 2000

CIP-NINETY TWO - 92 - S.A.

[Signature]

[Signature]



-